

JP11130678

Title:

**AGENT FOR IMPROVING NERVOUS DISORDER CAUSED BY BRINGING
PRESSURE ON NERVE**

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicine for improving nervous disorders caused by bringing pressure on nerves. **SOLUTION:** This agent for improving nervous disorders includes beraprost (the general name of
(±)- (1R*,2R*,3aS*,8bS*)-2,3,3a,8b-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(E)-(3S*)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl]-1H-cyclopentan[b]benzofuran-5-butylidene acid) or its pharmacologically permissible salt as an active ingredient.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-130678

(43) 公開日 平成11年(1999) 5月18日

(51) Int.Cl.⁸

A 6 1 K 31/557

識別記号

AAA

F I

A 6 1 K 31/557

AAA

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平9-296172

(22) 出願日 平成9年(1997)10月14日

(31) 優先権主張番号 特願平9-246246

(32) 優先日 平9(1997)8月27日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

特許法第30条第1項適用申請有り 平成9年8月25日
社団法人日本整形外科学会発行の「日本整形外科学会雑誌 第71巻第8号」に発表

(71) 出願人 000124269

科研製薬株式会社

東京都文京区本駒込2丁目28番8号

(71) 出願人 000003159

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(72) 発明者 菊地 臣一

福島県福島市野田町1-14-22

(72) 発明者 紺野 慎一

福島県福島市吉倉字名倉50-7

(74) 代理人 弁理士 谷川 英次郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経圧迫による神経障害改善剤

(57) 【要約】

【課題】 神経圧迫による神経障害を改善する薬剤を提供すること。

【解決手段】 ベラプロスト又は薬理的に許容できるその塩を有効成分とする、神経圧迫による神経障害改善剤を提供した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ベラプロスト又は薬理的に許容できるその塩を有効成分とする、神経圧迫による神経障害改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、神経圧迫による神経障害改善剤に関する。

【0002】

【従来の技術】骨や組織等の異常又は外傷等のために、神経が慢性的に圧迫を受ける場合がある。例えば、脊椎骨に異常や障害があると脊髄や馬尾神経等の末梢神経が慢性的に圧迫されて、運動障害、知覚障害、疼痛等を伴うことがある。従来、このような神経圧迫による神経障害を改善する薬剤は知られていない。

【0003】一方、プロスタグランジン I_2 (PG I_2 、プロスタサイクリン)は(Nature 268巻、688頁1976年参照)、強力な血小板凝集抑制作用及び末梢血管拡張作用を有する物質として知られているが、不安定なエキソエノール構造を有しているため、中性の水溶液中でも極めて不安定で、生理的に活性のほとんどない6-オキソPGF $_1$ α へと変換する。このため、その生理作用には持続性がないという欠点を有している。これらの欠点が大幅に改善された化合物として、PG I_2 の特徴的な構造であるエキソエノールエーテル部分の構造をインター-m-フェニレン型に変換した骨格を有するPG I_2 誘導体が、特公平2-12226号公報、特公平2-57548号公報、特公平1-53672号公報に記載されている。しかしながら、これらのプロスタグランジン誘導体に神経圧迫による神経障害を改善する作用があることは未だ知られていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、神経圧迫による神経障害を改善する薬剤を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本願発明者らは、鋭意研究の結果、ベラプロスト及びその塩が、神経圧迫による神経障害を改善する上で優れた治療効果を有することを見出し、本発明を完成した。

【0006】すなわち、本発明は、ベラプロスト又は薬理的に許容できるその塩を有効成分とする、神経圧迫による神経障害改善剤を提供する。

【0007】

【発明の実施の形態】上記のように、本発明の神経障害改善剤は、ベラプロスト((±)-(1R*, 2R*, 3aS*, 8bS*)-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-2-ヒドロキシ-1-[(E)-(3S*)-3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテン-6-イニル]-1H-シクロペンタン[b]ベンゾフラン-5-

ブチリックアシッドの一般名称)又は薬理的に許容できるその塩を有効成分として含有する。薬理的に許容できる塩の例としてアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等を挙げることができるがこれらに限定されるものではない。

【0008】ベラプロスト及びその製造方法は公知であり、例えば、米国特許第4,474,802号に記載されている。

【0009】本発明の神経障害改善剤は、例えば脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、脊椎すべり症、変形性脊椎症、脊髄腫瘍、手根管症候群等の改善に有効である。

【0010】本発明の神経障害改善剤は、経口的又は非経口的に投与することができる。非経口投与経路としては、静脈内注射、動脈内注射、皮下注射、筋肉注射、経腸投与、経皮投与、点眼、経鼻投与等を挙げることができる。

【0011】投与量は、処置すべき疾患の種類や状態により適宜選択されるが、経口投与の場合、1日当りの有効成分量として通常、0.3~30 μ g/kg体重程度であり、非経口投与の場合には、通常、0.3~30 μ g/kg体重程度である。

【0012】本発明の神経障害改善剤は、上記有効成分のみからなっているもよいが、通常、上記有効成分と、薬理的に許容できる担体とを含む。このような担体としては、製剤の分野で常用されているいずれのものを用いることができ、例えば、水、生理食塩水、エタノールのような有機溶媒、コラーゲン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、水溶性デキストラン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、エチルセルロース、キサンタンガム、アラビアゴム、カゼイン、ゼラチン、寒天、ポリエチレングリコール、ジグリセリン、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ワセリン、パラフィン、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ヒト血清アルブミン、マニトール、ソルビトール、乳糖、界面活性剤等を挙げることができるがこれらに限定されるものではない。

【0013】本発明の神経障害改善剤は、上記有効成分及び薬理的に許容できる上記担体を含む各種製剤に製剤することができる。製剤は医薬に常用されているいずれのものでもよく、例えば、経口投与のためには錠剤、散剤、カプセル、シロップ等を挙げることができ、非経口投与のためには、注射剤、点滴剤、点眼剤、座剤、軟膏、塗布剤等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

【0014】具体的な製剤の例として、次のものを例示することができる。

ベラプロスト文はその塩
生理食塩水

【0015】

【実施例】以下、本発明を実施例に基づき、さらに具体的に説明する。もっとも、本発明は、下記実施例に限定されるものではない。

【0016】実施例1、馬尾慢性圧迫モデルにおけるベラプロストナトリウムによる治療効果

(1) 実験動物と馬尾圧迫方法

本実施例では、体重10kg前後の雌雄雑種成犬を使用した。イヌに麻酔をかけ、腹臥位で手術を行った。先ず第6腰椎椎弓と仙骨椎弓の部分切除を行った。その後、プラスチック製の膨張可能なバルーンを第7腰椎椎弓腹側と硬膜との間に挿入し、これをATS-1000 compressed air system (Aspen Labs Inc., 米国コロラド州) に接続した。バルーン挿入後に15分間、麻酔を一定に維持し、動物の安定化を計った。その後、バルーンに連結したcompression air systemを作動させ、バルーン内に液状こんにやくを充填することにより10mmHgの圧力を加えた。30分間留置すると、こんにやくは固化した。この状態で創部を閉じた。

【0017】イヌの脊柱管前後径が平均8mm、椎弓根間距離平均が13mmであることを考慮し、バルーンの直径は20mmとした。また、ATS-1000 compressed air systemの圧力は5%以内の誤差で馬尾を圧迫することを確認した。

【0018】(2) 測定項目とその評価方法

神経機能は、圧迫部における神経伝導速度(以下、「NCV」ということがある)の測定により評価した。すなわち、椎弓切除した第6腰椎と第1仙骨の部位で、馬尾圧迫部位から頭尾側各々10mmの2点で馬尾を直接電気刺激した。刺激には電気刺激装置(日本光電社製SEN-7203)を使用し、刺激電圧は最大筋活動電位を起こす電圧の2倍に設定した。刺激時間は1ミリ秒とした。筋活動電位は、尾部筋肉より導出して増幅器(日本光電社製SEN-6102)で増幅し、その筋電図を、Superscope II ソフトウェアとMac Adios II A/D変換器(GW Instrument製)を用いて筋活動電位曲線とし、コンピューター(マッキントッシュ、アップルコンピューター製)に記録した。NCVは、圧迫部位を挟んだ2つの刺激点の距離を、2点を刺激して得られる筋活動電位の潜時の差で除して算出した。

100 μ g
1 ml

【0019】(3) 被検薬剤

被検薬剤はベラプロストナトリウム(以下、「BPS」ということがある)とした。以下の投与量の表示はBPSの量で表わす。対照物質として、乳糖を含有するカプセル剤を使用した。また、被検薬剤は、乳糖中に混合し、同様にカプセル剤を作製して使用した。

【0020】(4) 実験系の設定と被検薬剤の投与方法
NCV測定の実験系を、50 μ g/kg/日投与群、100 μ g/kg/日投与群及び対照群の3群に設定した。被検薬剤の調製は実験開始直前に実験者以外によって行われ、実験中、実験者にはいずれの群かわからないようにした。被検薬剤の投与は、1日2回経口投与とし、神経圧迫作製翌日より開始し、6日間投与し、7日目に測定によって得られた各群のNCVについて神経圧迫作製直前の値を基準値とした変化率を算出し、その平均値をもって各実験系の値とした。群間の有意差検定は、Dunnettの多重比較検定法を用いて行った。結果を下記表1に示す。

【0021】

【表1】

	平均値(%)	標準偏差
対照群(n=4)	62.4	19.7
50 μ g投与群(n=5)	91.4	19.7
100 μ g投与群(n=5)	93.4	8.93

【0022】表1に示されるように、BPSを投与することにより、圧迫によるNCVの減少が抑制された。50 μ g投与群及び100 μ g投与群の両方とも、対照群に対して統計学的に有意な(P<0.05)効果を示した。以上の結果から、BPSが圧迫による神経障害を改善する効果を有することが明らかになった。

【0023】

【発明の効果】本発明により、神経圧迫による神経障害を効果的に改善することができる薬剤が提供された。

フロントページの続き

(72)発明者 車谷 元
神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社
社基礎研究所内

(72)発明者 小野寺 政信
東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
東レ株式会社東京事業場内

(72)発明者 平野 和男
東京都文京区本駒込 2 丁目 28 番 8 号 科研
製薬株式会社内